

Transplantação de Células Hematopoiéticas Progenitoras na Drepanocitose

Aluno: Tiago Dias Vitória Letras Rosa

Orientadora: Dra. Anabela Ferrão

Clínica Universitária de Pediatria

Professora Doutora Maria do Céu Machado

2015/2016

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Resumo

A Drepanocitose é uma hemoglobinopatia com um grau de apresentação clínica muito variado. Contudo, na maioria dos casos, mesmo apresentando fenótipos mais frustes, evolui inevitavelmente para lesão de órgão, muitas vezes com comportamento silencioso (caso paradigmático dos enfartes cerebrais silenciosos), que mais tarde irá ter repercussões importantes, nomeadamente neurocognitivas mas não só, afetando vários aspetos da vida social e de relação com a consequente diminuição da qualidade de vida. Por outro lado, quando mais sintomática, essa diminuição da qualidade de vida é ainda mais evidente, ocorrendo crises dolorosas e internamentos de repetição. Até há uns anos, além de medidas preventivas, transfusões de sangue e terapêutica com hidroxiureia, não havia alternativas, tornando a Drepanocitose uma doença crónica com uma esperança média de vida na ordem dos 40 anos. Atualmente, o único tratamento curativo disponível é a transplantação de células hematopoiéticas progenitoras. No entanto, este tratamento é condicionado por imensas variáveis que têm de ser tomadas em linha de conta, desde a seleção de doentes, dadores, técnica, regimes terapêuticos até à atitude de pais e doentes em relação a este assunto. Procura-se dar uma perspetiva geral do enquadramento destas variáveis, estado atual da situação e possíveis evoluções futuras de uma forma simples e compreensível.

Abstract

Sickle-cell disease is a hemoglobinopathy with a degree of very varied clinical presentation. However, in most cases, even with less severe phenotypes evolves inevitably to organ damage, often with silent behavior (paradigmatic case of silent cerebral infarcts), which will later have important consequences, including neurocognitive, but not only, affecting many aspects of social life and relationship with the consequent decrease in quality of life. On the other hand, when more symptomatic, this reduction in quality of life is even more evident, occurring painful crises and recurrent hospitalizations. Until a few years ago, in addition to preventive measures, blood transfusions and therapy with hydroxyurea, there were no alternatives, making the Sickle-cell disease a chronic disease with an average life expectancy of around 40 years. Currently, the only curative treatment available is the hematopoietic stem cell transplantation. However this treatment is conditioned by immense variables that have to be taken into account from the selection of patients, donors, technical, therapeutic regimes, to the attitude of parents and patients regarding this matter. This review pretend to give an overview of the framework of these variables, the current state of the situation and possible future developments in a simple and understandable way.

Siglas

DECH- Doença de Enxerto Contra Hospedeiro

DIHC- Dadores Irmãos HLA Compatíveis

Hb- Hemoglobina

HLA- Human Leucocyte Antigen

TCHP- Transplantação de Células Hematopoiéticas Progenitoras

Introdução

A Hb (hemoglobina) consiste num tetrâmero de cadeias polipeptídicas de globina. Cada cadeia de globina engloba um único grupo heme, sendo que cada um destes se pode ligar a apenas uma molécula de oxigénio, resultando assim que cada molécula de hemoglobina tenha a capacidade de transportar até quatro moléculas de oxigénio. Consequentemente, a Hb apresenta um papel fundamental no transporte de oxigénio aos tecidos. Existem três tipos de Hb, consoante a sua produção ocorra durante o período embrionário, fetal ou idade adulta. A HbA, Hb principal do adulto com estrutura $\alpha_2\beta_2$. HbA2 com estrutura $\alpha_2\delta_2$, de menor importância e HbF, com estrutura $\alpha_2\gamma_2$ que predomina durante grande parte da gestação, diminuindo a sua produção ao longo do tempo (idade), permanecendo residual no adulto (cerca de 1%).

A Drepanocitose é a hemoglobinopatia estrutural mais frequente causada por uma mutação no gene da globina β , com modificação do sexto aminoácido, substituindo o ácido glutâmico pela valina. Apesar da síntese de cadeias α e β nesta mutação ser quantitativamente normal, qualitativamente é originada uma molécula de hemoglobina com propriedades diferentes, HbS, apresentando maior risco de polimerização à medida que a tensão de oxigénio diminui. Indivíduos homozigóticos (HbSS) apresentam Drepanocitose na sua forma mais grave. Indivíduos heterozigóticos, em que uma cadeia β normal e uma cadeia β anormal são produzidas consideram-se portadores de um traço falciforme (HbAS), assintomáticos ou com manifestações clínicas menos graves. A HbS pode ainda ocorrer em combinação com outras mutações da hemoglobina, resultando em variantes menos sintomáticas da doença, nas quais uma cadeia β da HbS se combina com uma cadeia β anormal decorrente de uma diferente mutação (HbSC ou HbS talassémia).

A generalidade das hemoglobinopatias, e a Drepanocitose em particular, são mais prevalentes em regiões onde a malária é endémica, nomeadamente em África. Acredita-se que represente uma vantagem selectiva ao conferir maior proteção contra o *Plasmodium falciparum*. O estudo e tratamento desta doença no nosso país é importante pelo facto de em Portugal haver uma grande comunidade de africanos e seus descendentes, não esquecendo a natureza multiétnica da população portuguesa, podendo a doença ocorrer em indivíduos caucasianos, a par da cooperação médica com alguns países de língua oficial portuguesa.

As manifestações clínicas da Drepanocitose refletem o facto de haver uma maior polimerização da HbS em estados de menor oxigenação. Tal altera a forma dos glóbulos vermelhos (falciformização) originando hemólise, anemia e as principais complicações da doença, resultado em grande parte de fenómenos vasooclusivos minor e major: crises dolorosas que podem ocorrer em quase qualquer região anatómica e que podem durar desde poucas horas até cerca de duas semanas e lesão de órgão alvo (enfarte do baço, cérebro, medula óssea, rim, pulmão, necrose assética do osso, priapismo, úlceras cutâneas). A repetição das crises está associada a doença orgânica crónica e redução da sobrevida na idade adulta.

As síndromes falciformes apresentam uma grande heterogeneidade clínica nomeadamente em relação à idade de início, variando entre crises que se iniciam logo na infância, com maior ou menor taxa de internamentos, até aos que permanecem assintomáticos até à idade adulta. Doentes com traços falciforme-talassémia ou falciforme-HbE tendem a apresentar quadros menos graves, provavelmente devido ao facto de coexistirem outras hemoglobinas no glóbulo vermelho.

A abordagem desta doença passa por medidas preventivas e de vigilância como hidratação oral vigorosa, particularmente aquando da realização de exercício físico, exposição ao frio ou calor, stress emocional ou infeção, profilaxia antibiótica, vacinação contra *pneumococos* e *haemophilus*, tratamento atempado das complicações, educação de familiares. Nas crises dolorosas, além de hidratação é importante a analgesia e, em casos extremos, a transfusão sanguínea. Esta não diminui a duração da crise nem é tão eficaz como anteriormente se pensava na prevenção de eventos vasculares secundários⁽³⁾ e aumenta o risco de aloimunização e sobrecarga de ferro. A Hidroxiureia, utilizada desde a década de 90, apresenta-se como a maior arma para controlo da sintomatologia (uma vez que aumenta a HbF), nomeadamente em doentes com episódios repetidos de síndrome torácico agudo ou várias crises anuais com necessidade de internamento.

O tratamento da Drepanocitose com recurso a Transplante de Células Hematopoéticas Progenitoras (TCHP), tema desta revisão, ou a terapia genética com células hematopoiéticas progenitoras autólogas podem restabelecer completa ou parcialmente a normal eritropoiese que resulta na cura da doença. Encontrando-se a terapia genética ainda nas fases iniciais de desenvolvimento, o TCHP continua a ser o único tratamento estabelecido curativo para a doença. Desde há algumas décadas,

estudos e procedimentos têm sido efetuados com mais ou menos sucesso, sendo que o primeiro transplante bem sucedido remonta a 1984 (doente com Drepanocitose e Leucemia Mieloide Aguda curado para ambas as patologias). ⁽⁴⁾ Desde então, muitos avanços houve relativamente a este procedimento.

De grande relevância na abordagem do tratamento da Drepanocitose recorrendo a TCHP, são uma série de questões e dúvidas que esta revisão procurará esclarecer, à luz das investigações e estudos recentes. De facto, o sucesso deste tratamento assenta numa correcta avaliação de várias variáveis envolvidas que vão, desde a seleção do doente, dador, técnica, grau de mieloablação prévia, possível toxicidade até à gestão das expectativas de doentes e pais.

Seleccção de Doentes Candidatos

É comumente aceite que este procedimento, a ser realizado, o seja o mais precocemente possível de modo a prevenir a inevitável repercussão a nível de órgãos alvo.⁽⁵⁾

Os critérios de inclusão dos estudos mais antigos, indivíduos homozigóticos com complicações graves e/ou recorrentes com Dador Irmão HLA Compatível (DIHC) continuam a ser a base da seleção de doentes na atualidade. No entanto, este tema não é consensual e tem vindo a ser motivo de discussão, sendo que a maioria dos hematologistas pediátricos consideram o acidente vascular cerebral sintomático ou silencioso uma indicação absoluta⁽⁶⁾. Doentes com síndrome torácico agudo recorrente ou crises vaso-oclusivas frequentes, apesar de boa resposta à hidroxiureia, são também considerados bons candidatos. Outros defendem que todas as crianças sintomáticas com dador compatível beneficiariam do transplante.

No entanto, deparamo-nos com a grande dificuldade de prever a gravidade de evolução da doença. De facto, existe uma grande variabilidade de apresentações clínicas, mas é geralmente aceite que, mesmo na ausência de sintomatologia muito

marcada, a doença é progressiva, com inevitável lesão de órgão e consequente diminuição da esperança média de vida. Estudos longitudinais recentes demonstraram que a esperança média de vida de indivíduos com drepanocitose homozigótica é inferior a 40 anos, aproximadamente metade da da população geral⁽⁷⁾. A história natural da doença implica disfunção renal e alterações neurocognitivas desde idade precoce com envolvimento progressivo de múltiplos órgãos, nomeadamente baço (sequestração e auto-esplenectomia), pulmão e coração (síndrome torácico agudo e hipertensão pulmonar), olho (retinopatia falciforme), osso (necrose avascular), rim (insuficiência renal) e cérebro (enfartes sintomáticos ou silenciosos). Estes últimos implicam declínio cognitivo e intelectual progressivo. Não existe de momento capacidade de predição dos enfartes silenciosos através de eco-doppler transcraniano sendo apenas possível detetar estas lesões através de Ressonância Magnética Nuclear periodicamente com custos de morbilidade (sedação/anestesia) e financeiros.

Adicionalmente, dados recentes sugerem que a terapêutica com transfusões recorrentes pode prevenir um primeiro enfarte sintomático e a sua recorrência mas não previne os enfartes silenciosos na maioria das crianças.⁽⁸⁾

Outros estudos demonstram que, apesar do aumento da esperança de vida com os avanços recentes, aliados a uma maior e melhor prestação de cuidados, a qualidade de vida destes doentes (tanto adultos como crianças) é semelhante ou pior que outras doenças crónicas mesmo em estadios avançados. Isto apresenta também, como é óbvio, repercussões a nível da vida social e de relação. Deste modo, tem-se assistido a uma discussão sobre os critérios de elegibilidade para transplante. Do que foi referido atrás torna-se claro que atualmente a abrangência de doentes elegíveis tem vindo a aumentar.

A tendência, embora não consensual, será passar-se a considerar também doentes com fenótipos menos graves, desde que com DIHC. Presentemente, não é recomendado o transplante de células hematopoéticas progenitoras em doentes sem DIHC que não tenham doença grave sintomática.⁽⁷⁾

Seleção de Dadores

Esta constitui uma das principais dificuldades relacionadas com TCHP em doentes com Drepanocitose. O protocolo clássico standard até agora tem sido a mieloablação seguida de transplante de DIHC. Este é limitado pela falta de dadores, Doença de Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) e efeitos adversos dos fármacos utilizados.⁽⁹⁾ Apenas cerca de 20% dos doentes têm dadores compatíveis.⁽¹⁰⁾ Por este motivo, tem sido sentida a necessidade de ponderar alternativas que aumentem a *pool* de dadores.

Uma fonte alternativa de células progenitoras é dador compatível não relacionado, a ser considerada nomeadamente nos casos em que não existe disponibilidade de um irmão dador compatível. No entanto, a probabilidade de se encontrar um dador compatível não relacionado é diminuta e varia consideravelmente consoante os grupos étnicos e raciais, sendo maior a probabilidade no caso de europeus e seus descendentes do que no caso de africanos e de outras populações onde a doença é mais prevalente. Estes grupos apresentam mais polimorfismos no que ao HLA diz respeito, além de existirem haplotipos específicos nestes grupos raciais, deixando assim de parte a maioria da população afetada.⁽⁸⁾

Além da medula óssea, podem ser consideradas outras fontes de células hematopoéticas progenitoras como o sangue de cordão umbilical e células do sangue periférico. O sangue do cordão umbilical, uma vez que contém um grande número de células progenitoras tem-se vindo a afirmar como uma alternativa, com taxas de sucesso sobreponíveis à medula óssea. Parece ainda ter alguma vantagem em relação à incidência de DECH aguda e crónica.⁽¹¹⁾ Por esta razão, seria importante o aumento do armazenamento de células do cordão, nomeadamente em famílias com crianças afetadas pela Drepanocitose.

Seria legítimo extrapolar que em doentes sem irmãos compatíveis, a utilização de sangue do cordão de dadores não relacionados poderia, em relação à medula, apresentar menor disparidade HLA e menor incidência de DECH. No entanto, estudos têm demonstrado altas taxas de falência do transplante^(6,12)

O transplante de dador haploidêntico parece ter algum potencial. Em primeiro lugar porque permitiria um aumento exponencial da *pool* de dadores, uma vez que a

maioria de doentes terá algum familiar (progenitor, irmão, filho) potencialmente haploidêntico. Está, no entanto, associado a uma maior taxa de DECH em comparação com dadores relacionados ou não relacionados. Por esta razão, e sendo a Drepanocitose uma doença crónica, é questionável a exposição dos doentes à substituição de uma doença crónica por outra sob a forma de DECH.^(10,13,14) Será necessário o desenvolvimento de mais estudos nesta área.

Outra alternativa, correntemente em estudo, é a terapêutica de substituição/correção genética em células hematopoiéticas progenitoras autólogas. A lógica subjacente a esta técnica será o aumento da expressão de globina γ com capacidade de ligação à globina β com a formação de HbF e consequente diminuição da gravidade da doença, em parte devido ao facto dos tetrâmeros heteroméricos de hemoglobina (α,β,γ) não polimerizarem. Este benefício da HbF sugere que o tratamento da Drepanocitose se possa vir a basear na expressão ectópica de globina γ em células germinativas/progenitoras autólogas com recurso nomeadamente a vectores lentivíricos. É uma técnica em estudo que, a comprovar a sua eficácia, permitiria obviar a falta de dadores compatíveis e possibilitar o tratamento sem recurso a imunossupressão, uma vez que o transplante é autólogo.⁽¹⁵⁾

Mieloablação

Qualquer processo de transplantação de células progenitoras requer um condicionamento prévio, mais ou menos agressivo.

O doente é submetido a quimioterapia e/ou radioterapia com o objectivo de destruir as células da medula óssea do hospedeiro e o sistema imunitário é suprimido, diminuindo assim o risco de rejeição do enxerto. Após este processo, é realizada a infusão das células hematopoéticas progenitoras.

Apesar de este ser um assunto mais importante na abordagem do transplante no adulto do que na criança, algumas considerações se podem tecer. Como afirmado anteriormente, existe um claro benefício da realização do transplante o mais cedo possível. Em idades pediátricas precoces ainda sem lesão de órgão alvo, a mieloablação é menos arriscada, de modo que a mieloablação seguida de transplante constitui o tratamento potencialmente curativo de eleição nestas idades.⁽⁵⁾ Os regimes comumente usados de mieloablação em DIHC incluem a irradiação corporal com altas doses ou o recurso a busulfan em combinação com doses imunossupressoras elevadas de ciclofosfamida. A associação de globulina antitimócitos foi introduzida mais tarde, à medida que estudos foram sugerindo que contribuía para a diminuição do risco de rejeição nos doentes previamente transfundidos e aloimunizados.

Os avanços realizados nos últimos anos nesta área têm permitido regimes menos agressivos com resultados promissores, procurando obviar os efeitos tóxicos do procedimento e aumentar a idade de intervenção em doentes que apresentam já comorbilidades importantes e em que os regimes mieloablativos intensivos são contraindicados.⁽¹⁶⁾ Contudo, imunossupressão prolongada é necessária em 70% dos doentes.⁽⁶⁾

O quimerismo (coexistência de células hematopoiéticas do dador e receptor), foi constatado em todos os doentes submetidos a regimes de baixa intensidade mas também em 6 a 36% dos doentes submetidos a mieloablação intensiva. Quimerismo estável do dador a partir de 11% confere melhoria dos sintomas da doença e mantém baixos níveis de HbS. Pensa-se que tal sucede, provavelmente, por vantagem na sobrevivência eritrocitária, uma vez que na Drepanocitose, além das alterações estruturais dos eritrócitos existe ainda um défice da eritropoiese.^(12,17)

Complicações da mieloablação e do transplante

Apesar dos avanços obtidos, nomeadamente em termos de redução de taxas de infeção, diminuição da taxa de rejeição, DECH e toxicidade a longo prazo, conseguidos

através da melhoria dos cuidados de suporte, regimes de condicionamento menos agressivos e mais eficazes e melhor profilaxia contra a rejeição e DECH, continua a haver riscos inerentes a este procedimento. Três estudos realizados nos Estados Unidos ⁽¹⁸⁾, Bélgica ⁽¹⁹⁾ e França ⁽²⁰⁾, no total com quase 200 doentes (entre os 9 meses e os 23 anos) com DIHC e sujeitos a transplante, precedido de regime mieloablativo, mostraram resultados semelhantes com taxas de sobrevivência global de 92% a 94%, sobrevida livre de eventos na ordem dos 82% a 86% e uma taxa de mortalidade relacionada com o transplante de aproximadamente 7%. Estudos mais recentes indicam taxa de mortalidade até 10%, relacionada com infecção e DECH. ⁽²¹⁾

Os regimes usados no condicionamento mieloablativo, tendo em vista facilitar o enxerto das células do dador, apresentam efeitos tóxicos a curto e a longo prazo. Estes efeitos vão depender da idade do recetor e da combinação da quimioterapia e/ou radioterapia utilizados. Efeitos agudos: gastrointestinais (mucosite, diarreia, náuseas, vômitos e anorexia), genitourinários (renais e cistite hemorrágica), cardíacos, cutâneos (eritema, descamação, hiperpigmentação), sistema nervoso central (convulsões, hemorragia, encefalopatia), pulmonares e hepáticos. Efeitos a longo prazo: doença pulmonar crónica, insuficiência endócrina, insuficiência das gónadas e esterilidade, podendo ainda ocorrer défices neurocognitivos e alopecia crónica. Efeitos estes que se adicionam à imunossupressão prolongada e suas implicações conhecidas. Uma vez que os riscos associados a transfusões recorrentes e à evolução da própria doença são também importantes, há que fazer esse balanço. ⁽¹⁶⁾

Por esta razão, a chave está no esclarecimento de todos os intervenientes incluindo técnicos de saúde e pais sobre cada caso em particular. É compreensível que os pais perante uma decisão que pode significar a cura de uma doença que de outro modo se torna crónica e de evolução imprevisível recuem perante os riscos (revestindo-se de particular importância psicológica o facto de haver uma considerável probabilidade de poder ocorrer infertilidade). Tal assume ainda maior relevância quando as manifestações clínicas numa dada altura da evolução da criança possam ser mais ou menos “toleráveis”. A educação e a informação das possíveis consequências a longo prazo da doença assumem por isso grande importância para uma decisão informada e consciente. ^(22,23)

Conclusões

O TCHP em doentes com Drepanocitose, apesar de altamente efetivo, é um recurso terapêutico subutilizado. Vêm sendo conhecidos os prós e contras da transplantação com base na gravidade da doença, idade, *timing* do transplante, dador, toxicidade da terapêutica mielossupressora, etc. Os dados do TCHP associado à mieloablação em crianças e o TCHP não associado à mieloablação em adultos sugerem claramente a vantagem desta terapêutica curativa nos indivíduos com alto risco de morbimortalidade associado à doença. . Avanços têm sido efectuados no que respeita à toxicidade a curto e longo prazo e à limitação da DECH. Deparamo-nos, no entanto, com a dificuldade de obtenção de dador compatível. Faltam estudos sobre a relação custo/benefício entre a transplantação e os cuidados continuados. Sabe-se que a transplantação é um processo clínico oneroso. No entanto, não se pode menosprezar o custo do recurso a hospitalizações e transfusões frequentes.

É fundamental o envolvimento dos vários grupos de profissionais de saúde e a educação precoce da família sobre a doença, sua evolução, complicações, de modo a sensibilizar os familiares de crianças nas idades mais precoces para os benefícios potenciais do transplante e opções disponíveis para as crianças que dele possam beneficiar, mesmo nas formas menos graves da doença.

Importante seria alargar o âmbito desta intervenção aos países mais afectados pela doença, criando condições para ir pondo em prática as intervenções com resultados já documentados em condições otimizadas em países desenvolvidos. ⁽²³⁾

Serão necessários estudos alargados com ênfase na tolerância imunológica para permitir a utilização de outras fontes alternativas de material para transplante que permitam alargar a técnica e beneficiar mais doentes.

Agradecimentos

À Dra. Anabela Ferrão, pediatra do Hospital de Santa Maria, pela sua disponibilidade, leitura crítica atenta, comentários e sugestões.

À Dra. Ana Gameiro, internista do Hospital de Santarém, pelo seu apoio.

À minha mulher e aos meus filhos, pela paciência e apoio.

Referências Bibliográficas

1. Benz E, Hemoglobinopatias. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19th edition, McGraw Hill, 104: 852-861
2. Linker C. Blood Disorders. In: *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 47th edition. 2008. McGraw-Hill 422-472
3. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center of International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol* 2007; 137: 479-485
4. Khan S, Rodgers G. Hematopoietic cell transplantation in sickle cell disease. *UpToDate*, 2016
5. Hsieh, M., Fitzhugh C., Tisdale, J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood*, 2011; 118(5): 1197-1207
6. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(24): 2309-2317
7. King, A., Shenoy, S. Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood*, 2014; 123(20): 3089-3094
8. Bhatia, M., Sheth, S. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease: patient selection and special considerations. *Blood*, 2015; 6: 229-238
9. Peranteau W. et al. Correction of murine hemoglobinopathies by prenatal tolerance induction and postnatal nonmyeloablative allogeneic BM transplants. *Blood*, 2015; 126(10): 1245-1254
10. Bolaños-Meade, J., Brodsky, R. Blood and marrow transplantation for sickle cell disease: Is less more? *Blood*, 2014; 28(6): 243-248
11. Luguetti L, Bigi E, Venturelli D. Novel insights in the management of sickle cell disease in childhood. *World J Clin Pediatr*. 2016; 5(1): 25–34.
12. Krishnamurti L, Kharbanda S, Biernacki MA et al. Stable long-term donor engraftment following reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Bio Blood Marrow Transplant*. 2008; 14(11): 1270-1278

13. Shenoy S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease: Current Practice and Emerging Trends. *Hematology*, 2011; 273-279
14. Dallas MH, Triplett B, Shook DR et al. Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood and Marrow Transplant*. 2013;19(5): 820-830
15. Pestina T, Hargrove P, Zhao H et al. Amelioration of murine sickle cell disease by nonablative conditioning and γ -globin gene corrected bone marrow cells. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2015; 2:15045
16. Shenoy S, Kamani N et al. Unrelated donor reduced intensity bone marrow transplant for children with severe sickle cell disease. *Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network* (BMT CTN protocol 0601 version 11.0). 2014
17. Hsieh MM, Wu CJ, Tisdale JF. In mixed hematopoietic chimerism, the donor red cells win. *Haematologica*, 2011; 96(1): 13-15
18. Walters MC, Patience M, Leisenring W et al. Stable mixed hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation for sickle cell anaemia. *Bio Blood Marrow Transplant*. 2001; 7(12):665-673
19. Vermylen, C, Cornu G, Ferster A et al. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(1):1-6
20. Bernaudin F. Results et indications actuelles de l'allogreffe de moelle dans la drépanocytose. *Pathol Biol* (Paris). 1999;47(1):59-64
21. Bhatia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41:109-117
22. Roth M, Krystal J, Manwani D et al. Stem cell transplant for children with sickle cell anaemia: parent and patient interest. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(11):1709-1715
23. Bazuaye, N. et al. First successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for a sickle cell disease patient in a low resource country (Nigeria): A case report. *Annals of Transplantation*, 2014; 19:210-213
24. Negrin R. Donor selection for hematopoietic cell transplantation. UpToDate, 2016

25. Field J, Vichinsky E, DeBaun M. Overview of the management and prognosis of sickle cell disease. *UpToDate*, 2016
26. Dedeken, L, Lê P, Azzi N et al. Haematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. *Brit J Haematol*. 2014; 165, 402-408
27. Isgrò A, Paciaroni K, Gaziev J et al. Hematopoietic cell transplantation in Nigerian sickle cell anaemia children patients. *Niger Med J*. 2015; 56(3): 175-179
28. Locatelli F, Rocha V, Reed W et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood*, 2013; 101(6): 2137-2143
29. Radhakrishnan K, Bhatia M, Geyer MB et al. Busulfan, Fludarabine and Alemtuzumab Conditioning and Unrelated Cord Blood Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(4): 676-677
30. Kamani NR, Walters MC, Carter S et al. Unrelated donor cord blood transplantation for children with severe sickle cell disease: results of one cohort from the phase II study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(8): 1265-1272
31. Nickel RS, Hendrickson JE, Haight AE. The ethics of a proposed study of hematopoietic stem cell transplant for children with "less severe" sickle cell disease. *Blood*. 2014; 124(6):861-866